

## II. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

### Καρδιαγγειακή νόσος στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Σ. Αντωνόπουλος<sup>1,2</sup>, Μ. Μυλωνοπούλου<sup>3</sup>, Μ. Αρβανίτης<sup>2</sup>, Α. Σωτηρόπουλος<sup>2</sup>,  
Ν. Ρούσσοσ<sup>2</sup>, Ν. Τεντολούρης<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Ιατρείο Υπερτάσεως και Προληπτικής Ιατρικής και <sup>2</sup> Β' Παθολογικό τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο», <sup>3</sup> Μονάδα Τεχνητού Νεφρού NEPHROLIFE, Γλυφάδα, <sup>4</sup> Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό».

(Επιστημονικά Χρονικά 2012;17(3): 131-135)

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) υπάρχει υψηλή επίπτωση αθηροσκλήρωσης και αρτηριοσκλήρωσης με αποτέλεσμα ασθενείς με ΧΝΑ να θεωρούνται ομάδα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου για δευτεροπαθή επεισόδια καρδιαγγειακής νόσου. Οι θεραπευτικές συστάσεις, που στηρίζονται στη στρωματοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους το υψηλό επίπεδο κινδύνου ασθενών με ΧΝΑ. Η συχνότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με ΧΝΑ είναι σημαντικά αυξημένη, ενώ στους ασθενείς τελικού σταδίου ΧΝΑ τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν το κύριο αίτιο θανάτου.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (ΧΝΑ), Καρδιαγγειακός κίνδυνος.

#### ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Το 1998 η Ομάδα Εργασίας του National Kidney Foundation [1] και το 2003 η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία [2] πρότειναν ότι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) πρέπει να θεωρούνται ως «ομάδα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου» για δευτεροπαθή επεισόδια καρδιαγγειακής νόσου και ότι οι βασιζόμενες στη στρωματοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου θεραπευτικές συστάσεις θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους το υψηλότερο επίπεδο κινδύνου ασθενών με ΧΝΑ.

Η συχνότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι σημαντικά αυξημένη. Επιπλέον, στους ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΑ τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν το κύριο αίτιο θανάτου, με ποσοστό που αγγίζει το 55%. Σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία, φύλο και εθνικότητα), η καρδιαγγειακή θνητότητα υπολογίζεται ότι είναι 10 έως 30 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΑ που υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας με χρόνια αιμοκάθαρση ή με περιτονιακή κάθαρση [3]. Σήμερα είναι πλέον τεκμηριωμένο ότι και σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία η επίπτωση της καρδιαγγειακής θνητότητας είναι κατά 1,5 – 3 φορές μεγαλύτερη

συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό [4]. Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν καρδιαγγειακό νόσημα παρά να φθάσουν σε τελικό στάδιο ΧΝΑ. Το προσδόκιμο επιβίωσης ενός ασθενούς 25 ετών με ΧΝΑ σε αιμοκάθαρση είναι ίδιο με αυτό ατόμου 85 ετών χωρίς ΧΝΑ. Στις ΗΠΑ, η ετήσια θνητότητα ασθενών σε αιμοκάθαρση φθάνει το 20% ενώ στην Ευρώπη και στην Ιαπωνία το 15%. Σήμερα η ΧΝΑ θεωρείται ανεξάρτητος και σημαντικός παράγων κινδύνου αθηροσκλήρωσης. Παράλληλα η ύπαρξη νεφρικής βλάβης αποτελεί τον πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα όλων των καρδιαγγειακών επεισοδίων, όπως είναι τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα, η ανάγκη για αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών και η αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Σε ασθενείς με ΧΝΑ η θνητότητα της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης φθάνει το 50% περίπου, ενώ οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται μεγαλύτερο χρόνο νοσηλείας, παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας και μηχανικής υποστήριξης [5].

#### ΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Στην ΧΝΑ είναι χρήσιμο να θεωρούμε 2 υπότυπους της αρτηριακής αγγειακής νόσου, δηλαδή την αθηροσκλήρωση και την

αρτηριοσκλήρωση. Η αθηροσκλήρωση είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από την παρουσία πλακών και αποφρακτικών βλαβών [6]. Στη ΧΝΑ υπάρχει υψηλή επίπτωση αθηροσκλήρωσης [7]. Οι αθηροσκληρωτικές βλάβες στην νεφρική ανεπάρκεια συχνά αποπιτανώνονται, σε αντιδιαστολή με τις ινοαθηρωματικές, και έχουν αυξημένο πάχος στο μέσο χιτώνα συγκριτικά με τις βλάβες που εμφανίζονται στο γενικό πληθυσμό. Η αθηροσκλήρωση περιλαμβάνει πάχυνση του μέσου και του έσω χιτώνα του τοιχώματος της καρωτίδας η οποία είναι ανιχνεύσιμη υπερηχογραφικά και των στεφανιαίων αρτηριών. Οι κλινικές εκδηλώσεις της αθηροσκλήρωσης περιλαμβάνουν την ισχαιμική καρδιακή νόσο (στεφανιαία νόσο), το έμφραγμα του μυοκαρδίου, τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο - ο οποίος είναι ιδιαίτερα συχνός στη ΧΝΑ - την αγγειακή εγκεφαλική νόσο, την περιφερική αγγειακή νόσο και την καρδιακή ανεπάρκεια.

Την τελευταία δεκαετία προκύπτουν όλο και περισσότερες ενδείξεις ότι η αγγειακή επασβέστωση είναι αποτέλεσμα όχι μόνο της παθητικής εναπόθεσης αλάτων φωσφορικού ασβεστίου σε αθηροσκληρωτικά αγγεία, αλλά και μιας ενεργού οστεοποιητικής διεργασίας που περιλαμβάνει τις αγγειακές δομές. Η διαδικασία αυτή αναχαιτίζεται από ορισμένες «προστατευτικές» πρωτεΐνες που εμποδίζουν την εναπόθεση αλάτων στο αγγειακό σύστημα. Τέτοιες ουσίες είναι η MGP (matrix  $\gamma$ -carboxyglutamic acid protein), η φετουΐνη-A και η οστεοποντίνη [8]. Η MGP είναι μια K-βιταμινοεξαρτώμενη πρωτεΐνη 10 kDa που παράγεται από τα λεία μυϊκά κύτταρα και τα χονδροκύτταρα. Η MGP ήταν ο πρώτος in vivo αναστολέας της επασβέστωσης που ανακαλύφθηκε. Σε μια μελέτη σε ποντίκια που δεν μπορούσαν να συνθέσουν MGP, εδείχθη ότι αυτά ανέπτυξαν ταχύτατα ολοκληρωτική επασβέστωση του μέσου χιτώνα της αορτής και πέθαναν από ρήξη της αορτής [9]. Στους ανθρώπους η MGP βρέθηκε στα οστά, στον ορό και σε αθηροσκληρωτικές πλάκες, με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις σε περιοχές που περιβάλλουν την επασβέστωση. Πιθανώς η MGP, τουλάχιστον στην αορτή, αποτελεί έναν μείζονα ανασταλτικό παράγοντα, ο οποίος αναχαιτίζει την υπέρμετρη επασβέστωση της αθηρωματικής πλάκας. Η αγγειακή επασβέστωση είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής θνησιμότητας στους χρόνιους νεφροπαθείς. Οι ασθενείς με ΧΝΑ έχουν 2-5 φορές περισσότερη επασβέστωση των στεφανιαίων αγγείων σε σύγκριση με στεφανιαίους ασθενείς αναλόγου ηλικίας αλλά χωρίς ΧΝΑ. Στους χρόνιους

νεφροπαθείς τελικού σταδίου η αγγειακή επασβέστωση δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως [10]. Αυτή θεωρείται πολυπαραγοντική και σχετίζεται τόσο με τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως είναι η ηλικία, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, το κάπνισμα και ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), όσο και με παράγοντες όπως είναι η υπερφωσφαταιμία, η υπερασβεστιαμία, η διάρκεια της ουραιμίας και της κάθαρσης, τα υψηλά επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), ομοκυστεΐνης, παραθορμόνης, τα χαμηλά επίπεδα της αλβουμίνης και της φετουΐνης-A, η δόση ασβεστούχων φωσφοροδεσμευτικών κ.ά.

Οι ασθενείς με ΧΝΑ έχουν επίσης υψηλή επίπτωση αρτηριοσκλήρωσης και αναδιαμόρφωσης των μεγάλων αρτηριών [11]. Η αναδιαμόρφωση μπορεί να οφείλεται είτε στην αύξηση της πίεσης, η οποία διακρίνεται από την τοιχωματική υπερτροφία και αύξηση του λόγου της διαμέτρου του τοιχώματος προς τη διάμετρο του αυλού, είτε στην υπερφόρτωση της ροής, η οποία χαρακτηρίζεται από μια ανάλογη αύξηση της αρτηριακής διαμέτρου και του πάχους του τοιχώματος. Οι μη ευένδοτες αρτηρίες, δηλαδή οι αρτηρίες που έχουν χάσει τις ελαστικές τους ιδιότητες λόγω των μεταβολών που προαναφέρθηκαν, μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, αύξηση της πίεσης σφυγμού, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και μείωση της πληρότητας των στεφανιαίων. Η μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων του τοιχώματος της αορτής [12] και η αύξηση της πίεσης σφυγμού [13] έχει βρεθεί ότι αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

Ασθενείς με ΧΝΑ έχουν επίσης υψηλή επίπτωση καρδιομυοπάθειας [14]. Η υπέρταση και η αρτηριοσκλήρωση οδηγούν σε ομόκεντρη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (αύξηση του λόγου της διαμέτρου του τοιχώματος προς τη διάμετρο του αυλού), ενώ η αναιμία, η υπερφόρτωση όγκου και η αρτηριοφλεβική επικοινωνία αυξάνουν το φορτίο του όγκου και πρωταρχικά οδηγούν σε διαστολή της αριστερής κοιλίας με υπερτροφία αυτής. Αυτές οι δομικές ανωμαλίες μπορεί να οδηγήσουν σε συστολική και διαστολική δυσλειτουργία και μπορεί να ανιχνευθούν με την ηχοκαρδιογραφία. Οι κλινικές εκδηλώσεις της μυοκαρδιοπάθειας περιλαμβάνουν την καρδιακή ανεπάρκεια, την ισχαιμική καρδιακή (στεφανιαία) νόσο ακόμη και επί απουσίας αρτηριακής αγγειακής νόσου.

Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να αποτελεί πρόκληση στους αιμοκαθαιρόμενους

ασθενείς, επειδή η κατακράτηση άλατος και ύδατος μπορεί να αντιμετωπισθεί με υπερδιήθηση κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Από την άλλη πλευρά, η κατακράτηση άλατος και ύδατος μπορεί να αντανakλά την ανεπαρκή υπερδιήθηση, παρά την καρδιακή ανεπάρκεια ή ένα συνδυασμό και των δύο, καρδιακής ανεπάρκειας και ανεπαρκούς υπερδιήθησης. Ανεξάρτητα από την αιτία, η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για ανεπιθύμητες ενέργειες στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, η οποία συνήθως αποτελεί εκδήλωση προχωρημένης καρδιαγγειακής νόσου.

### **ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΜΕΙΩΜΕΝΟΣ GFR**

Ο ελαττωμένος GFR σχετίζεται με υψηλή επίπτωση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και κλινικής καρδιαγγειακής νόσου. Για παράδειγμα αρκετές μελέτες σε ένα ευρύ πληθυσμιακό φάσμα, όπως η μελέτη HOPE [15], η Cardiovascular Health Study – CHS [16], η Hypertension Optimal Treatment – HOT [17] μελέτη, οι μελέτες Framingham και Framingham Offspring [18] και η μελέτη Atherosclerosis Risk In Communities – ARIC [19], έδειξαν ότι τα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης και η ολική χοληστερόλη καθώς και το ποσοστό των ατόμων με χαμηλή HDL χοληστερόλη ήταν υψηλότερα στα άτομα με μειωμένο GFR. Επιπρόσθετα, το ποσοστό των ατόμων με ΣΔ, υπέρτροφια της αριστερής κοιλίας, ισχαιμική καρδιακή νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια ήταν υψηλότερα σε εκείνους με μειωμένο GFR [20]. Πιο πρόσφατα, επίσης, κατεδείχθη ότι το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας σχετίζεται με το βαθμό της καταδεικνυόμενης αγγειογραφικά στεφανιαίας νόσου. Για παράδειγμα, στις γυναίκες με προκάρδιο άλγος που υπεβλήθησαν σε αγγειογραφία, τιμές κρεατινίνης της τάξεως των 1,2 με 1,9 mg/dl αποτελούσαν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα σοβαρής αγγειογραφικής στεφανιαίας νόσου, όπως ορίζεται με στένωση του αυλού κατά τουλάχιστον 50% [21]. Η επίπτωση της υπέρτροφιας της αριστερής κοιλίας σχετίζεται αντίστροφα με το επίπεδο του GFR. Σε μία μελέτη, η επίπτωση της υπέρτροφιας της αριστερής κοιλίας, όπως μετρήθηκε ηχοκαρδιογραφικά, ήταν 45%, 31%, και 27% σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <25, 25 με 50 και >50 ml/min, αντίστοιχα [22]. Αυτά τα ποσοστά έρχονται σε έντονη αντίθεση με τη <20% επίπτωση της αριστερής κοιλιακής υπέρτροφιας στους παρόμοιους ηλικιακά ασθενείς στο γενικό πληθυσμό [23].

Τιμές GFR της τάξης του 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

σχετίζονται με αύξηση κατά 40% του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου συγκριτικά με τιμές GFR της τάξης του 130 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> που σχετίζονται με μικρότερο (κατά 15%) κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου [24]. Ο μειωμένος GFR έχει βρεθεί σταθερά ότι αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και ολικής θνητότητας σε πληθυσμούς πολύ υψηλού κινδύνου. Αυτό ισχύει για τα άτομα με αγγειακή νόσο ή ΣΔ που έχουν έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου, για ασθενείς μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη, μετά από εγχείρηση βαλβίδας της καρδιάς, μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, στους ασθενείς που υπόκεινται σε διαδερμικές στεφανιαίες επεμβάσεις, στους ασθενείς με ασταθή στεφανιαία σύνδρομο, στους ασθενείς που προσέρχονται στα επείγοντα με προκάρδιο άλγος και στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον, φαίνεται πως αυτή η αύξηση του κινδύνου υπάρχει ακόμη και σε ήπια μείωση της νεφρικής λειτουργίας [25].

Στους πληθυσμούς χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ή σε μελέτες στην κοινότητα, η σχέση μεταξύ του επιπέδου της νεφρικής λειτουργίας και των εκβάσεων δεν ήταν σαφής. Και στις δύο μελέτες, τη Framingham Study [18] και την πρώτη National Health And Nutrition Examination Survey -NHANES I [26], το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας δεν ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, ενώ στη μελέτη ARIC [27] αυτό αποτελούσε παράγοντα κινδύνου για αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και για ολική θνητότητα.

Υπάρχει ένας αριθμός πιθανών εξηγήσεων για την ανεξάρτητη συσχέτιση του μειωμένου GFR και των εκβάσεων της καρδιαγγειακής νόσου. Πρώτον, ο μειωμένος GFR μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα των νεότερων παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, οι οποίοι συχνά δεν αξιολογούνται σε πολλές μελέτες [28]. Δεύτερον, ο μειωμένος GFR μπορεί να αποτελεί ένα δείκτη της μη διαγνωσθείσας αγγειακής νόσου ή εναλλακτικά ένα δείκτη της σοβαρότητας της διαγνωσμένης αγγειακής νόσου ιδιαίτερα, σε πληθυσμούς υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου. Τρίτον, πιο πρόσφατες μελέτες έχουν προτείνει ότι τα άτομα με μειωμένο GFR είναι λιγότερο πιθανόν να λάβουν φαρμακευτική αγωγή ή θεραπείες όπως αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (A-MEA), β-blockers, ασπιρίνη, αναστολείς αιμοπεταλίων, θρομβολυτικά, ή διαδερμική επέμβαση συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογικό GFR.

### **ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ**

Η θνητότητα της καρδιαγγειακής νόσου είναι περίπου 10 με 30 φορές μεγαλύτερη σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, ανεξάρτητα από το φύλο, τη φυλή και την παρουσία ΣΔ [3]. Μετά από στρωματοποίηση κατά ηλικία, η θνητότητα της καρδιαγγειακής νόσου παραμένει περίπου 5 φορές υψηλότερη στους υπό αιμοκάθαρση ασθενείς συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, ακόμη και στις ακραίες ηλικιακές ομάδες.

Έχει παρατηρηθεί υψηλό ποσοστό θνησιμότητας στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η θνητότητα μετά από 1 ή 2 έτη ήταν 59% και 73%, αντίστοιχα, σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς [29], η οποία είναι αρκετά υψηλότερη από αυτή μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου στον γενικό πληθυσμό, ακόμη και σε ασθενείς με παράγοντες συνοσηρότητας όπως ο ΣΔ. Για παράδειγμα στην Worcester Heart Attack Study, περίπου τα τρία τέταρτα των διαβητικών ανδρών και τα δύο τρίτα των διαβητικών γυναικών

δύο χρόνια μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου παρέμεναν εν ζωή [30]. Σε μία άλλη μελέτη σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, μετά την de novo ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας ο μέσος όρος επιβίωσης ήταν μόνο 18 μήνες, η οποία επίσης είναι μικρότερη από την παρατηρηθείσα στο γενικό πληθυσμό [31].

Η επίπτωση της αθηροσκλήρωσης, της καρδιακής ανεπάρκειας και της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας είναι εξαιρετικά υψηλότερη στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς [3]. Περίπου το 40% των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών έχουν κλινικά στοιχεία ισχαιμικής καρδιακής (στεφανιαίας) νόσου ή καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπρόσθετα, η επίπτωση της αριστερής κοιλιακής υπερτροφίας στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς είναι υψηλή. Στην Canadian Prospective Cohort Study, από τους 433 υπό αιμοκάθαρση ασθενείς, το 74% εμφάνιζε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, το 44% είχε ομόκεντρη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, 30% παρουσίαζε υπερτροφία με διάταση της αριστερής κοιλίας και 15% είχε συστολική δυσλειτουργία [14].

### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 853–906.
2. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003; 108: 2154–2169.
3. McCullough PA, Steigerwalt S, Tolia K, Chen SC, Li S, Norris KC, Whaley-Connell A; KEEP Investigators. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: data from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Curr Diab Rep.* 2011 Feb; 11(1):47-55.
4. United States Renal Data System 2004 Annual Data Report, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <http://www.usrds.org>.
5. Go AS, Chertow GM, Fan D, Mc Culloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1269 – 1305.
6. McCullough PA, Li S, Jurkovitz CT, Stevens L, Collins AJ, Chen SC, Norris KC, McFarlane S, Johnson B, Shlipak MG, Obialo CI, Brown WW, Vassalotti J, Whaley-Connell AT, Brenner RM, Bakris GL. KEEP Investigators. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality. *Am Heart J.* 2008 Aug; 156(2):277–83. Epub 2008 Jun 4. Erratum in: *Am Heart J.* 2008 Dec; 156(6): 1132.
7. McCullough PA, Jurkovitz CT, Pergola PE, McGill JB, Brown WW, Collins AJ, Chen SC, Li S, Singh A, Norris KC, Klag MJ, Bakris GL. for the KEEP Investigators. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med.* 2007 Jun 11; 167(11):1122–9.
8. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'neill K, Duan D, Koczman J, Westenfeld R, Jahnen-Dechent W, Chen NX. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD) *Kidney Int* 2005, 67: 2295-2304.
9. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 386, 78 – 81.
10. Mazzaferro S, Pasquali M, Pugliese F, Barresi G, Carbone I, Francone M, Sardella D, Taggi F. Serum Levels of Calcification Inhibition Proteins and Coronary Artery Calcium Score: Comparison between Transplantation and Dialysis. *Am J Nephrol* 2007;27:75-83.
11. Moody WE, Edwards NC, Madhani M, Chue CD, Steeds Rp, Ferro CJ, Townsend Jn. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease in early-stage kidney disease: Cause or association? *Atherosclerosis* 2012 Feb 2 [Epub ahead of print]
12. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of

- aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999; 99: 2434–2439.
13. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA*. 2002; 287: 1548–1555.
  14. Rashidi A, Sehgal AR, Rahman M, O'Connor AS. The case for chronic kidney disease, diabetes mellitus, and myocardial infarction being equivalent risk factors for cardiovascular mortality inpatients older than 65 years. *Am J Cardiol*. 2008 Dec 15; 102(12):1668–73.
  15. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 629–636
  16. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int*. 2002; 62: 997–1004
  17. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 218–225
  18. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*. 1999; 56: 2214–2219
  19. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int*. 2003; 63: 1121–1129
  20. Bakris G, Vassalotti J, Ritz E, Wanner C, Stergiou G, Molitch M, Nesto R, Kaysen GA, Sowers JR; CKD Consensus Working Group. National Kidney Foundation consensus conference on cardiovascular and kidney diseases and diabetes risk: an integrated therapeutic approach to reduce events. *Kidney Int*. 2010 Oct;78(8):726-36.
  21. Reis SE, Olson MB, Fried L, et al. Mild renal insufficiency is associated with angiographic coronary artery disease in women. *Circulation*. 2002; 105: 2826–2829
  22. Levin A, Singer J, Thompson CR, et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis*. 1996; 27: 347–354
  23. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1561–1566
  24. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 47–55
  25. Wison S, Foo K, Cunningham J, et al. Renal function and risk stratification in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2003; 91: 1051–1054
  26. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, et al. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int* 2002; 61: 1486–1494
  27. Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC, Coombes JS, Cooper MA, Hoy WE. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int* 2011 Oct;80(8):806-21
  28. Muntner P, He J, Hamm L, et al. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 745–753
  29. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998; 339: 799–805.
  30. Donahue RP, Goldberg RJ, Chen Z, et al. The influence of sex and diabetes mellitus on survival following acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *J Clin Epidemiol*. 1993; 46: 245–252.
  31. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int*. 1995; 47: 884–890.

---

## Review

### Cardiovascular disease in chronic renal failure

**S. Antonopoulos<sup>1,2</sup>, M. Mylonopoulou<sup>3</sup>, M. Arvanitis<sup>2</sup>, A. Sotiropoulos<sup>2</sup>, N. Roussos<sup>2</sup>, N. Tentolouris<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Hypertension and Preventive Medicine Department and <sup>2</sup> Second Department of Internal Medicine, Tzaneion General Hospital, Piraeus, Greece, <sup>3</sup> Artificial Kidney Unit NEPHROLIFE, Glyfada, Greece, <sup>4</sup> First Department of Internal Medicine, Athens University, Laiko General Hospital, Athens, Greece

**(Scientific Chronicles 2012;17(3): 131-135)**

#### ABSTRACT

In chronic renal failure (CRF) there is a high incidence of atherosclerosis and arteriosclerosis leading to patients with CRF to be considered as a group of high cardiovascular risk for secondary cardiovascular disease. Treatment recommendations based on the stratification of cardiovascular risk should take into account the high risk patients with CRF. The incidence of cardiovascular disease in patients with CRF is significantly increased, while in end-stage CRF patients cardiovascular disease is the main cause of death.

**Keywords:** Chronic renal failure, cardiovascular risk

---